

(7)

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
2. August 2001 (02.08.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/54707 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 38/00** (74) **Anwalt: HOFSTETTER, Alfons**; Hofstetter, Schurack & Skora, Balanstr. 57, 81541 München (DE):
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/00746 (81) **Bestimmungsstaaten (national)**: CN, JP, SG, US.
- (22) Internationales Anmeldedatum:
24. Januar 2001 (24.01.2001) (84) **Bestimmungsstaaten (regional)**: europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch **Veröffentlicht:**
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts
- (30) Angaben zur Priorität:
100 02 820.9 24. Januar 2000 (24.01.2000) DE
- (71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): MELTEC MULTI-EPITOPE-LIGAND-TECHNOLOGIES GMBH** [DE/DE]; Zenit-Gebäude, Haus 65, Leipziger Strasse 44, 39120 Magdeburg (DE).
- (72) **Erfinder; und**
- (75) **Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHUBERT, Walter** [DE/DE]; Am Mühlengrund 9, 39175 Biederitz (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) **Title: UTILIZATION OF AN AMINOPEPTIDASE INHIBITOR**

(54) **Bezeichnung: VERWENDUNG MINDESTENS EINES AMINOPEPTIDASEN-INHIBITORS**

(57) **Abstract:** The invention concerns the utilization of at least one aminopeptidase inhibitor for the production of a medicament used in the treatment of tumor diseases and/or immune diseases, whereby the at least one aminopeptidase inhibitor causes blocking of polarization of invasive human or animal tumor and/or immune cells by modifying at least one surface protein CD13 as member of a protein network on the surface of the tumor and/or immune cell, whereby the protein network comprises up to 30 surface proteins from a defined group. The invention also concerns a pharmaceutical preparation and a method for identifying at least one additional inhibitor acting in combination with the at least one aminopeptidase inhibitor.

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft eine Verwendung mindestens eines Aminopeptidasen-Inhibitors zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumorerkrankungen und/oder Immunerkrankheiten, wobei der mindestens eine Aminopeptidasen-Inhibitor eine Blockierung einer Polarisierung von invasiven menschlichen oder tierischen Tumor- und/oder Immunzellen durch Veränderung mindestens eines Oberflächenproteins CD13 als Mitglied eines Proteinnetzwerkes auf der Oberfläche der Tumor- und/oder Immunzellen bewirkt, wobei das Proteinnetzwerk bis zu 30 Oberflächenproteine aus einer definierten Gruppe umfasst. Die Erfindung betrifft ausserdem ein pharmazeutisches Präparat, ein Verfahren zur Identifikation mindestens eines Aminopeptidasen-Inhibitors und ein Verfahren zur Identifikation mindestens eines weiteren Inhibitors, der in Kombination mit dem mindestens einen Aminopeptidasen-Inhibitor wirkt.

WO 01/54707 A2

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
2. August 2001 (02.08.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/54707 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 38/48.**
31/40, G01N 33/574, 33/50, A61P 35/00, 37/00

(74) Anwalt: **HOFSTETTER, Alfons**; Hofstetter, Schurack &
Skora, Balanstr. 57, 81541 München (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/00746

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): CN, JP, SG, US.

(22) Internationales Anmeldedatum:
24. Januar 2001 (24.01.2001)

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE, TR).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

Veröffentlicht:

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

-- mit internationalem Recherchenbericht

(30) Angaben zur Priorität:
100 02 820.9 24. Januar 2000 (24.01.2000) DE

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 14. März 2002

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **MELTEC MULTI-EPITOPE-LIGAND-TECH-
NOLOGIES GMBH** [DE/DE]; Zenit-Gebäude, Haus 65,
Leipziger Strasse 44, 39120 Magdeburg (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **SCHUBERT, Walter**
[DE/DE]; Am Mühlengrund 9, 39175 Biederitz (DE).

(54) Title: MODIFICATION OF SURFACE PROTEINS BY AMINOPEPTIDASE INHIBITORS

(54) Bezeichnung: VERÄNDERUNG VON OBERFLÄCHENPROTEOMEN DURCH AMINOPEPTIDASE-INHIBITOREN

(57) Abstract: The invention concerns the utilization of at least one aminopeptidase inhibitor for the production of a medicament used in the treatment of tumor diseases and/or immune diseases, whereby the at least one aminopeptidase inhibitor causes blocking of polarization of invasive human or animal tumor and/or immune cells by modifying at least one surface protein CD13 as member of a protein network on the surface of the tumor and/or immune cell, whereby the protein network comprises up to 30 surface proteins from a defined group. The invention also concerns a pharmaceutical preparation and a method for identifying at least one additional inhibitor acting in combination with the at least one aminopeptidase inhibitor.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Verwendung mindestens eines Amino-peptidasen-Inhibitors zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumorerkrankungen und/oder Immunerkrankheiten, wobei der mindestens eine Amino-peptidasen-Inhibitor eine Blockierung einer Polarisierung von invasiven menschlichen oder tierischen Tumor- und/oder Immunzellen durch Veränderung mindestens eines Oberflächenproteins CD13 als Mitglied eines Proteinnetzwerkes auf der Oberfläche der Tumor- und/oder Immunzellen bewirkt, wobei das Proteinnetzwerk bis zu 30 Oberflächenproteine aus einer definierten Gruppe umfasst. Die Erfindung betrifft ausserdem ein pharmazeutisches Präparat, ein Verfahren zur Identifikation mindestens eines Amino-peptidasen-Inhibitors und ein Verfahren zur Identifikation mindestens eines weiteren Inhibitors, der in Kombination mit dem mindestens einen Amino-peptidasen-Inhibitor wirkt.

WO 01/54707 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte: onal Application No
PCT/EP 01/00746

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K38/48 A61K31/40 G01N33/574 G01N33/50 A61P35/00
A61P37/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, CANCERLIT, MEDLINE, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 44923 A (SLOAN KETTERING INST CANCER ;XU YANG (US); SCHEINBERG DAVID (US)) 15 October 1998 (1998-10-15) See in particular claims, page 5 line 18 - page 6, line 7; pages 14-22 ---	1-8
X	EP 0 167 936 A (MICROBIAL CHEM RES FOUND) 15 January 1986 (1986-01-15) See claims; page 6, lines 1-13; page 7, lines 9-15; --- -/--	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 July 2001

Date of mailing of the international search report

21 Sep 2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

ISERT B.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/00746

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	YAMAZAKI ET AL.: "Effect of ubenimex on the immune system of patients with hematologic malignancies" BIOMEDICINE & PHARMACOTHERAPY, vol. 45, no. 2-3, 1991, pages 105-112, XP000999659 See the abstract, and tables II, III	1-8
X	--- KAGECHIKA ET AL: "Potent homophthalimide-type inhibitors of B16F10/L5 mouse melanoma cell invasion" BIOLOGICAL PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 22, no. 9, 1999, pages 1010-1012, XP000986267 cited in the application See in particular the abstract Figs.1,2	1-8
X	--- LENDECKEL ET AL.: "Inhibition of alanyl aminopeptidase induces MAP-kinase p42/ERK42 in the human T cell line KARPAS 299" BIOCHEMICAL BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, vol. 252, no. 1, 1998, pages 5-9, XP000999102 See in particular the abstract and Fig. 2 -----	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 01/00746

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims: it is covered by claims Nos.:

1-8

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 01/00746

The International Searching Authority has found that this international application contains several (groups of) inventions as follows:

1. Claims: 1-8

Use of aminopeptidase inhibitors for the treatment of tumor and immune diseases

2. Claims: 9-15

Method for the identification of aminopeptidase inhibitors capable of blocking polarization of tumor/immune cells.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/00746

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9844923 A	15-10-1998	NONE	
EP 0167936 A	15-01-1986	JP 61015840 A	23-01-1986
		CA 1241601 A	06-09-1988
		DK 301585 A	04-01-1986
		US 4663342 A	05-05-1987
		ZA 8504978 A	26-02-1986

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PC., EP 01/00746

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K38/48 A61K31/40 G01N33/574 G01N33/50 A61P35/00 A61P37/00		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K A61P		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, PAJ, WPI Data, CANCERLIT, MEDLINE, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98 44923 A (SLOAN KETTERING INST CANCER ;XU YANG (US); SCHEINBERG DAVID (US)) 15. Oktober 1998 (1998-10-15) *siehe insbesondere Ansprüche, Seite 5, Zeile 18 - Seite 6, Zeile 7; Seiten 14-22*	1-8
X	EP 0 167 936 A (MICROBIAL CHEM RES FOUND) 15. Januar 1986 (1986-01-15) *siehe Ansprüche; Seite 6, Zeilen 1-13; Seite 7, Zeilen 9-15; --- -/--	1-8
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
2. Juli 2001		21 Sep 2001
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter INSERT B.

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PC , EP 01/00746

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>YAMAZAKI ET AL.: "Effect of ubenimex on the immune system of patients with hematologic malignancies"</p> <p>BIOMEDICINE & PHARMACOTHERAPY, Bd. 45, Nr. 2-3, 1991, Seiten 105-112, XP000999659</p> <p>*siehe die Zusammenfassung, und Tabellen II,III*</p> <p>---</p>	1-8
X	<p>KAGECHIKA ET AL: "Potent homophthalimide-type inhibitors of B16F10/L5 mouse melanoma cell invasion"</p> <p>BIOLOGICAL PHARMACEUTICAL BULLETIN, Bd. 22, Nr. 9, 1999, Seiten 1010-1012, XP000986267</p> <p>in der Anmeldung erwähnt</p> <p>*siehe insbesondere die Zusammenfassung; Figs.1,2 *</p> <p>---</p>	1-8
X	<p>LENDECKEL ET AL.: "Inhibition of alanyl aminopeptidase induces MAP-kinase p42/ERK42 in the human T cell line KARPAS 299"</p> <p>BIOCHEMICAL BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, Bd. 252, Nr. 1, 1998, Seiten 5-9, XP000999102</p> <p>*siehe insbesondere die Zusammenfassung und Fig. 2 *</p> <p>-----</p>	1-8

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 01/00746

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich _____

2. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich _____

3. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____

4. ☒ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:
1 - 8

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-8

Verwendung von Aminopeptidasen-Inhibitoren zur Behandlung von Tumor- und Immunkrankheiten

2. Ansprüche: 9-15

Verfahren zur Identifikation von Aminopeptidasen-Inhibitoren mit der Fähigkeit zur Blockierung der Polarisierung von Tumor-/Immunzellen

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PC., EP 01/00746

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9844923 A	15-10-1998	KEINE	
EP 0167936 A	15-01-1986	JP 61015840 A	23-01-1986
		CA 1241601 A	06-09-1988
		DK 301585 A	04-01-1986
		US 4663342 A	05-05-1987
		ZA 8504978 A	26-02-1986